



**PENGARUH PEMBERIAN TRAMADOL DAN KETOROLAK
TERHADAP KADAR KORTISOL PLASMA TIKUS WISTAR YANG
MENGALAMI INSISI**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Disusun untuk memenuhi tugas dan melengkapi persyaratan dalam
menempuh program pendidikan sarjana Fakultas Kedokteran Undip**

ALAN ANDERSON BANGUN

22010110120053

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

2014

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI
PENGARUH PEMBERIAN TRAMADOL DAN KETOROLAK
TERHADAP KADAR KORTISOL PLASMA TIKUS WISTAR YANG
MENGALAMI INSISI

Disusun oleh:

ALAN ANDERSON BANGUN

22010110120053

Telah disetujui

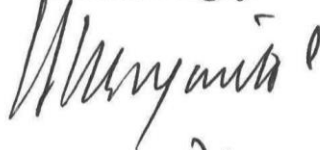
Semarang, 18 Juli 2014

Dosen Pembimbing



dr. Witjaksono, M.Kes, Sp. An, KAR
NIP. 195008161977031001

Ketua Penguji



dr. Jati Listiyanto, Sp. An, KIC

NIP. 196109151989121001

Dosen Penguji



dr. Heru Dwi Jatmiko, Sp. An, KAKV, KAP

NIP. 196207181989111002

PENGARUH PEMBERIAN TRAMADOL DAN KETOROLAK TERHADAP KADAR KORTISOL PLASMA TIKUS WISTAR YANG MENGALAMI INSISI

Alan Anderson Bangun¹

ABSTRAK

Latar belakang : Luka pasca pembedahan dapat menyebabkan respon stress metabolik berupa peningkatan kadar kortisol yang disebabkan oleh regulasi sistem HPA axis. Peningkatan kadar kortisol menyebabkan penekanan respon imun dan melambatnya penyembuhan luka. Pemberian Tramadol dan Ketorolak akan mengurangi rasa nyeri yang berefek pada penurunan kadar kortisol.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan kadar kortisol antara pemberian tramadol dan ketorolak pada tikus wistar jantan pasca insisi.

Metode : Penelitian ini menggunakan bentuk penelitian eksperimental dengan pendekatan *Post Test Only Control Group Design* yang menggunakan 10 tikus wistar jantan sebagai objek penelitian. Tikus tersebut akan dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan, yaitu kelompok perlakuan pertama (K1) dan kelompok perlakuan kedua (K2). Kelompok perlakuan 1 (K1) akan diinsisi sepanjang 2 cm dan diinjeksi ketorolac dengan dosis 0,54 mg setiap 6 jam selama 24 jam. Sedangkan kelompok perlakuan 2 (K2) akan diinsisi sepanjang 2 cm dan diinjeksikan tramadol dengan dosis 0,9 mg setiap 6 jam selama 24 jam. Kemudian, darah diambil untuk dilakukan pengukuran kadar kortisol dengan perangkat *ELISA reader*. Normalitas data diuji dengan *Saphiro Wilks*. Data dianalisis dengan *Independent T Test*.

Hasil : Uji *Independent T Test* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) antara kelompok perlakuan dengan injeksi ketorolak dan kelompok perlakuan dengan injeksi tramadol pada dosis yang sebanding.

Kesimpulan : Tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kadar kortisol pada kedua kelompok yang diberi analgetik ketorolak ataupun tramadol.

Kata kunci : Ketorolak, Tramadol, Kortisol, Nyeri

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

THE EFFECT OF GIVING TRAMADOL AND KETOROLAC TO CORTISOL PLASMA LEVEL OF INCISED WISTAR RATS

ABSTRACT

Background : Post surgical-wounds stimulate metabolic stress response that elevate cortisol level which caused by the regulation of HPA axis system. The elevation of cortisol level will suppress the immune response and slow wound healing process. Injecting *tramadol* and *ketorolac* will reduce the pain that result in a decrease of cortisol level.

Aim : The aim of the study is to know the difference of cortisol level between *ketorolac* and *tramadol*'s giving to post incised male wistar rats.

Method : This study used an experimental research with Post Test Only Control Group Design approach which treated 10 male wistar rats as research objects. Rats were divided into 2 groups, viz. the first handling group (K1) and second handling group (K2). First group (K1) were incised about 2cm and given intramuscular *ketorolac* 0,54 mg every 6 hours in 24 hours post incision. Second group (K2) were incised about 2cm and given intramuscular *tramadol* 0,9 mg every 6 hours in 24 hours post incision. After that, the rat's blood was taken as a sample to measure the cortisol level using ELISA reader. Normality data testing was using Saphiro Wilk. Data were analyzed by independent t test.

Result : The Independent T-Test showed there was not significant difference ($p>0,05$) between group given intramuscular *ketorolac* and group given intramuscular *tramadol* with comparable dosages.

Conclusion : There was not significant difference of cortisol level between group given *ketorolac* and group given *tramadol*.

Keywords : *Ketorolac*, *Tramadol*, Cortisol, Pain

PENDAHULUAN

Tubuh memiliki mekanisme untuk merespon bagian yang mengalami luka. Respon terhadap luka ini terdiri dari proses homeostasis, fase inflamasi, fase proliferaatif, dan fase remodeling. Proses-proses tersebut akan dipengaruhi oleh faktor lokal dan sistemik.¹ Salah satu faktor sistemik yang mempengaruhi proses tersebut adalah hormon glukokortikoid yang sebagian besar aktivitasnya dilakukan oleh kortisol. Kortisol diproduksi oleh kelenjar adrenal dan diregulasi oleh hipotalamus melalui sistem *Hipotalamus-Pituitary-Adrenal* (HPA). Pembedahan dapat memicu aktivasi sistem HPA sehingga akan mengaktifkan respon stress yang meliputi peningkatan kortisol, peningkatan kerja jantung, gangguan sistem koagulasi, hipermetabolisme, peningkatan aldosteron, peningkatan ACTH, penurunan tiroksin serta insulin dan sebagainya. Nyeri pasca pembedahan bila tidak segera ditanggulangi akan memperberat kondisi stress pada pasien.² Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Solowiej terdapat hubungan antara stress dan penyembuhan luka, stress dapat memperlama proses penyembuhan luka.³

Penelitian Eko Setiono telah dilakukan percobaan pada tikus wsitar dengan menggunakan levobupivakain yang terbukti efektif dalam mengatasi nyeri pasca insisi. Terdapat penurunan kadar kortisol plasma pasca pemberian levobupivakain sebagai analgetik.⁴ Penelitian lain yang dilakukan oleh Beta Raditya pada tahun 2013, menunjukan penggunaan ketorolak dan parecoxib juga terbukti mampu mengatasi nyeri akibat pembedahan. Ketorolak dan parecoxib terbukti mampu menurunkan kadar kortisol plasma pasca pembedahan.⁵ Nyeri yang terjadi dalam jangka waktu yang lama dapat mengakibatkan terjadinya depresi, gangguan tidur, dan hambatan dalam melakukan pekerjaan sehari-hari.

Ketorolak dan tramadol merupakan analgetik yang banyak digunakan di dunia kedokteran untuk menghambat rasa nyeri. ketorolak merupakan obat golongan NSAID yang bekerja pada jalur transduksi dan menghambat proses biosintesis prostaglandin melalui penghambatan kerja siklooksigenase. Sedangkan tramadol merupakan obat golongan opioid yang bekerja pada sistem saraf pusat dan menghambat proses persepsi.

Penelitian mengenai perbandingan potensi obat analgesik tramadol dan ketorolak terhadap penurunan kadar kortisol pada luka insisi belum pernah dilakukan sebelumnya. Oleh sebab itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek obat analgesik tersebut secara lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar kortisol plasma setelah pemberian analgetik tramadol dan Ketorolak dengan dosis sebanding pada tikus pasca insisi.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Randomize Post Test Only Control Group Design* dengan tujuan mencari perbandingan pengaruh pemberian Tramadol dan Ketorolak intramuscular terhadap kadar kortisol plasma pasca insisi. Sampel yang digunakan adalah 10 tikus wistar jantan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi tikus dengan galur murni, sehat, berumur 2-3 bulan, berat badan 200-250 gram, dan tidak terdapat kelainan anatomis. Kriteria eksklusi meliputi sakit/infeksi selama masa adaptasi 7 hari atau mati selama perlakuan berlangsung. Cara sampling menggunakan metode simple random sampling.

Tikus wistar akan diadaptasi selama 7 hari. setelah masa adaptasi tikus dibagi menjadi 2 kelompok, yang terdiri dari kelompok K1 dan K2. Kedua kelompok tikus diinsisi sepanjang 2 cm. Pada kelompok K1, diberikan ketorolak pasca insisi sebesar 0,54 mg setiap 6 jam selama 24 jam secara intramuscular. Pada kelompok K2, diberikan tramadol sebesar 0,9 mg setiap 6 jam selama 24 jam secara intramuscular. Setelah 24 jam, darah tikus wistar diambil untuk diukur kadar kortisol nya dengan metode ELISA. Kemudian hasil diinterpretasikan dan dianalisis dengan komputerisasi.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian analgetik tramadol dan ketorolak. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah kadar kortisol plasma tikus wistar jantan yang mengalami insisi. Variabel terkontrol dari penelitian ini adalah galur tikus hewan coba, umur hewan coba, jenis kelamin, kandang

individu, aktivitas fisik, dan berat badan hewan coba. Analisis data akan menggunakan uji Independent T-Test.

HASIL

Tabel 1. Hasil Uji Pengukuran Kadar Kortisol Pasca Injeksi Ketorolak

No	Kelompok	Kadar Kortisol (ng/ml)
1	Ketorolak1	66,708
2	Ketorolak 2	90,263
3	Ketorolak 3	98,744
4	Ketorolak 4	101,884
5	Ketorolak 5	109,736

Tabel 2. Hasil Uji pengukuran Kadar Kortisol Pasca Injeksi Tramadol

No	Kelompok	Kadar Kortisol (ng/ml)
1	Tramadol 1	109,296
2	Tramadol 2	97,425
3	Tramadol 3	103,517
4	Tramadol 4	110,930
5	Tramadol 5	112,814

Proses pengolahan data diawali dengan uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Berdasarkan dari hasil uji normalitas tersebut, didapatkan kadar kortisol plasma tikus wistar jantan pasca insisi dari kelompok K1 dan K2 memiliki distribusi data normal yaitu $p > 0,05$. Sehingga untuk uji beda tidak berpasangan dapat menggunakan uji Independent T test.

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas Saphiro Wilk

Kelompok	p
Ketorolac	0,438
Tramadol	0,465

*distribusi data normal bila $p > 0,05$

Kemudian setelah diketahui bahwa distribusi datanya adalah normal, maka dilanjutkan dengan pengujian Independent T Test. Dari tabel uji Independent t test didapatkan nilai $p = 0,162$; karena $p > 0,05$ maka dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara variabel Injeksi Ketorolak (K1) dan Injeksi Tramadol (K2).

Tabel 4. Hasil Uji Independent T-test

Kelompok	Mean \pm SD	p
Ketorolac	93,467 \pm 16,505	0,162
Tramadol	106,822 \pm 6,3	

PEMBAHASAN

Pada manusia respons stress maksimal menyebabkan kenaikan kortisol 7-8 kali dari kondisi basal.⁴ Respon kortisol ini dapat dimodifikasi dengan intervensi anestesi. kadar kortisol kelompok perlakuan setelah pemberian ketorolak dan tramadol berada pada batas normal pada hasil penelitian. Hal ini menunjukkan obat analgetik ketorolak dan tramadol terbukti efektif untuk menekan produksi hormon kortisol akibat rangsangan nyeri. Hasil Penelitian menunjukkan bahwa kadar kortisol kelompok ketorolac lebih rendah dibandingkan kelompok tramadol, namun tidak bermakna secara statistik. Keadaan ini membuktikan pemberian ketorolak dan tramadol dengan dosis analgetik yang sebanding, memberikan efektifitas anti nyeri seimbang seperti yang ditunjukkan pada penelitian ini.

Hasil uji beda pada kelompok yang diberikan ketorolak (K1) dengan kelompok yang diberikan tramadol (K2) menunjukkan $p=0,162$ yang menandakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok. Dalam hal ini penelitian sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Teresinha L. Martin yang menyimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap konsentrasi kortisol pada pemberian tramadol, codein, dan ketoprofen pada dosis yang sebanding pada hewan yang mengalami *mandibulectomy* dan *maxillectomy*.⁶ Selain itu penelitian ini juga didukung oleh penelitian Prathibha Gopalraju yang membandingkan tramadol dan ketorolak terhadap respon nyeri pasca pembedahan molar tiga. Berdasarkan penelitian tersebut didapatkan bahwa

tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian tramadol dan ketorolak dalam mengatasi nyeri paska pembedahan molar tiga.⁷ Semakin besar rangsangan nyeri yang diberikan, maka HPA-axis akan semakin terangsang untuk meregulasi pelepasan kortisol. Pemberian analgetik akan menekan rasa nyeri yang berdampak pada penghambatan produksi kortisol di tubuh.⁴

Dari hasil diatas dapat disimpulkan bahwa potensi kerja tramadol dan ketorolak tidak berbeda secara signifikan. Hal ini disebabkan oleh kedua obat analgetik ini memiliki efisiensi yang sama baik dalam mengatasi rasa nyeri yang diakibatkan oleh insisi, walaupun tramadol dan ketorolak memiliki mekanisme kerja yang berbeda dalam menghambat penalaran sensasi nyeri.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah sebelum pengambilan sampel tidak dilakukan pemeriksaan terhadap kadar kortisol tikus terlebih dahulu, sehingga terdapat kemungkinan ketika pengambilan sampel, tikus telah mengalami kerusakan sebelumnya. Keterbatasan lain pada penelitian ini adalah sampel tidak dapat segera diteliti di laboratorium sehingga harus disimpan terlebih dahulu dalam *freezer* selama 5 hari, sehingga terdapat kemungkinan telah terjadi reaksi kimia sehingga mempengaruhi kadar kortisol. Hal ini disebabkan karena masalah perijinan dan harus mengantri untuk penggunaan laboratorium. Selain itu, kelemahan lain yang dapat mempengaruhi hasil penelitian yaitu pemberian pakan yang kurang bervariasi, faktor stress tikus, pengaruh zat dan penyakit lain, serta faktor internal lain seperti daya tahan dan kerentanan tikus.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan : Tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kadar kortisol pada kedua kelompok yang diberi obat analgetik ketorolak ataupun kelompok yang diberi obat analgetik tramadol.

Saran : Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kadar kortisol pada keadaan stress sebelum dan sesudah injeksi analgetik tramadol dan ketorolak. Kemudian Perlu dilakukan penelitian mengenai pemberian obat analgetik kombinasi terhadap kadar kortisol terhadap stress. Selain itu, Perlu dilakukan penelitian mengenai pemberian obat analgetik ketorolak dan tramadol dengan

dosis bertingkat, sehingga ditemukan dosis yang efektif untuk menurunkan kadar kortisol dan juga aman bagi organ tubuh. Perlu dilakukan juga studi epidemiologi mengenai dosis aman penggunaan ketorolak dan tramadol sebagai analgesik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. Witjaksono, M.Kes, Sp.An, KAR yang telah memberikan saran-saran dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada dr. Jati Listiyanto, Sp. An, KIC selaku ketua penguji dan dr. Heru Dwi Jatmiko, Sp.An, KAKV, KAP selaku penguji, serta pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA.

1. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. Principles of Surgery. United States of America : McGraw-Hill companies; 1999.
2. Desborough JP. The Stress Response to Trauma and Surgery. British Journal of Anesthesia [internet]. 2000 [cited 2013 Dec 10]; 85(1):109-17.
3. Solowiej K, Mason V, Upton D. Review of The Relationship Between Stress and Wound Healing. Journal of Wound Care [internet]. 2009 [cited 2013 Dec 10]; 18(9): 357-366
4. Setijanto E. Hubungan Antara Kadar Kortisol Serum, Kuantitas Neutrofil Segmen dan Infiltrasi Anestetik Lokal Levobupivakain Pada Penyembuhan Luka Tikus Wistar. Semarang : Undip; 2005.
5. Raditya B. Pengaruh Ketorolak dan Parecoxib Terhadap Kortisol Serta Kuantitas Neutrofil Jaringan Pada Tikus Wistar. Semarang : Undip; 2013.
6. Martins TL. Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. American Journal of

Veterinary Research [internet]. 2010 [cited 2014 June 10]; 71(9):1019-1026

7. Gopalraju P. Comparative study of intravenous Tramadol versus Ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery - A prospective randomized study. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery [internet]. 2013 [cited 2014 June 10]; 42(5):629-633